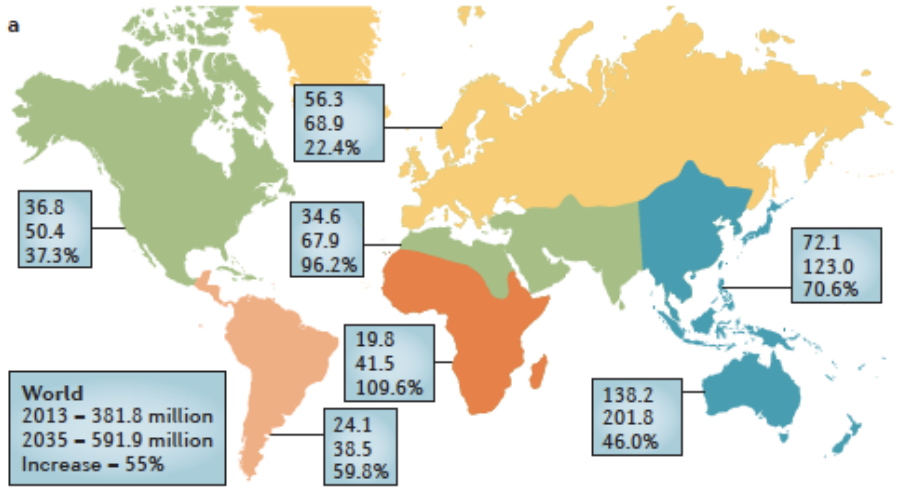
# TEMA 13.

## DIABETES MELLITUS

1. DM tipo 1
2. DM tipo 2
3. DM Gestacional
4. Otras causas de diabetes

# 2. Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

- 90-95 % del total de casos de diabetes.
- No se produce destrucción autoinmune de las células beta. La característica principal de esta forma de diabetes es la **resistencia a la acción de la insulina.** Puede oscilar desde un predominio de resistencia a insulina con una deficiencia relativa de insulina hasta un defecto predominante en la secreción de insulina junto con resistencia a la insulina.
- Los niveles de insulina pueden ser normales o incluso elevados, pero no pueden compensar la resistencia a insulina (deficiencia relativa). Con el tiempo se puede perder la función de las células beta y la secreción de insulina.
- La hiperglucemia se desarrolla de forma gradual.
- Conversión anual de prediabetes a DMT2 es del 3-11% de casos por año.




Alcanza niveles de PANDEMIA!

# PATOGÉNESIS DE LA DMT2

Ambiente

Obesidad,
Inactividad física

Genes

Resistencia a Insulina

Musculo e Hígado, pero también:
tejido adiposo, riñón, tracto gastrointestinal, vasculatura, cerebro y células β pancreáticas

Ambiente

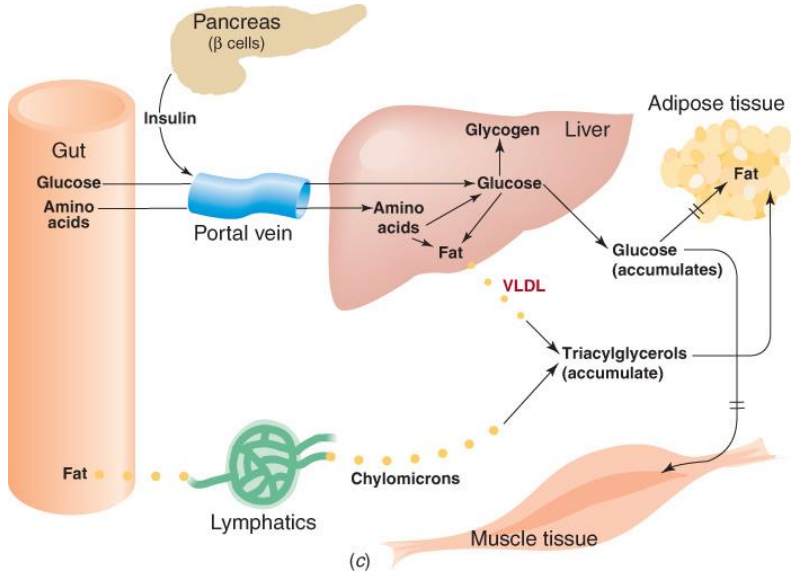
Obesidad,
Inactividad física

Genes

Disfunción de las células β pancreáticas

DM Tipo 2

Desregulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas



# DETERMINANTES GENÉTICOS Y AMBIENTALES DE DMT2

ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL
Múltiples genes de susceptibilidad
+ factores no genéticos

NO DISPONEMOS DE MARCADORES GENÉTICOS

| No genéticos | Genéticos |
|---|---|
| OBESIDAD<br>Tejido adiposo visceral | Multiples genes!!! |
| Inactividad física | |
| Dieta | |
| Estrés | |
| Características demográficas<br>(envejecimiento, etnicidad…) | |
| La “occidentalización–urbanización – modernización” | |

- Fuerte predisposición genética (más que la diabetes de tipo 1), pero la genética de esta forma de diabetes es compleja y no está aún completamente definida.

- Asociada a factores ambientales (sedentarismo) y hábitos dietéticos (sobrepeso, obesidad y, principalmente, incremento de la grasa abdominal). Otros factores de riesgo: edad, hipertensión, dislipidemia (síndrome metabólico). Mas frecuente en mujeres que previamente han sufrido diabetes gestacional.

# GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT2

Multiples variantes genéticas, muy comunes en población…

… con un efecto individual muy discreto

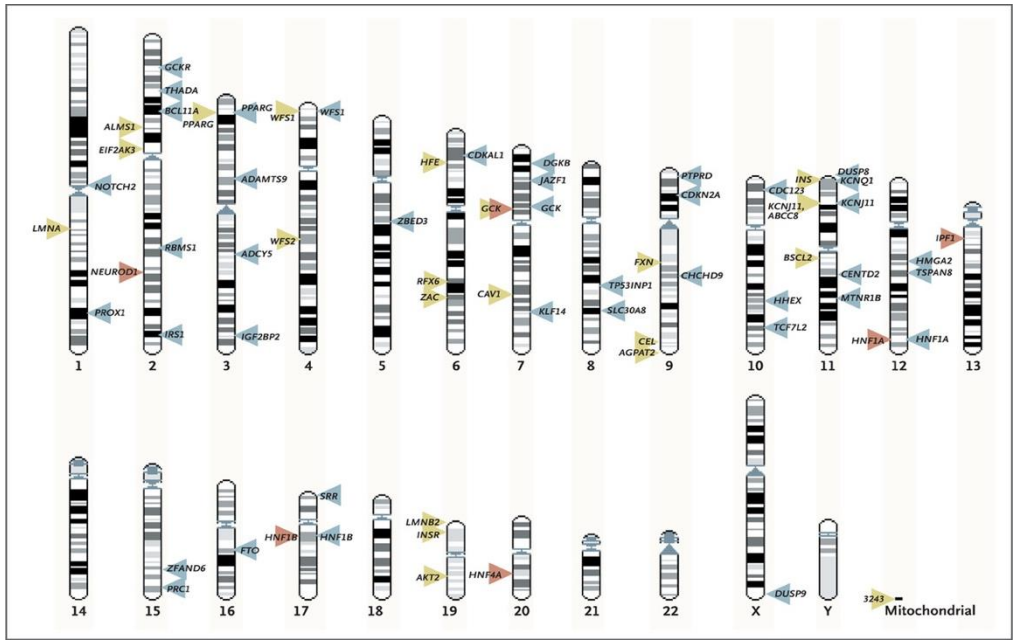
(incluyendo algunas variantes alélicas específicas de los genes MODY)

## Genes candidatos identificados en la era pre-GWAS (años 90 a 2007):

- Estudios familiares ➜ HFN4A, TCF7L2, ADIPOQ, CAPN10, …
- Estudios gen-candidato ➜ PPARG, KCNJII, IRS I, HFN1A, HFN1B, GCK, …

## Estudios GWAS (2007-actualidad):

- > 153 variaciones asociadas a DMT II, que marcan > 120 loci
- Identificados al menos 90 genes !!!




Localizacion cromosomica de los genes de susceptibilidad a DMT II

# GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT2

## *¿Qué sabemos de su función?*

- Función no conocida aun para > 50 % de las variantes polimórficas identificadas

- El 30 % de las variantes están relacionadas con la célula β pancreática

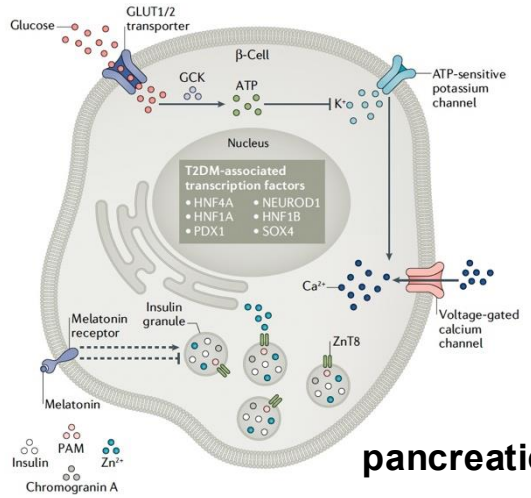
  (A) Desarrollo / Recambio células β: HFNs (1 alfa,1 beta y 4 alfa), TCF7L2, NEUROD1, CAPN1O…

  (B) Síntesis/Secreción de insulina: kir6.2m, SUR1, GLUT2, GK, INS…

- El resto (aprox 15 % del total) se relaciona con:

  (A) Diferenciación/Función del tejido adiposo: PPARgamma y coactivador PPARgamma; TFNalfa, IL6, LEP, ADOPOQ…

  (B) Accion biológica de la insulina: IRS1, IRS2, RI, GLUT4…




**pancreatic β-cell**

**Grouped T2DM susceptibility loci**

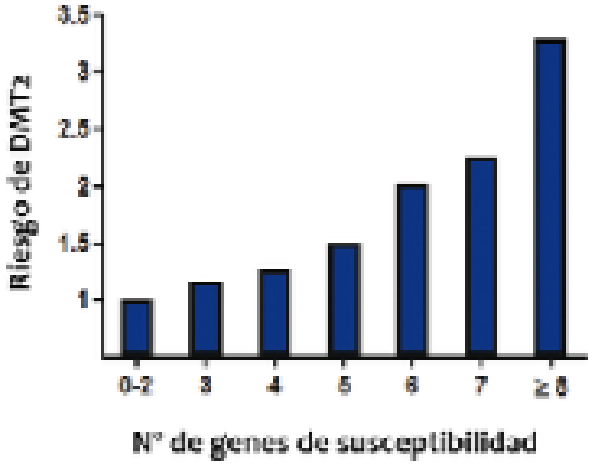
| Group 1 | | Group 2 | | Group 3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| • *ABO* | • *MTNR1B* | • *ADAMTS9* | • *HMG20A* | • *BCAR1* | • *HORMAD2* | • *RREB1* |
| • *ADCY5* | • *SLC30A8* | • *ANK1* | • *IGF2BP2* | • *BCL11A* | • *MHC* | • *SPRY2* |
| • *GCK* | • *TCF7L2* | • *C2CD4A-B* | • *JAZ1* | • *CDC123/CAMK1D* | • *MLX* | • *TLE1* |
| • *HNF1A* | • *TMEM258* | • *CCND2* | • *KCNJ11* | • *CENPW* | • *MPHOSPH9* | • *TMEM154* |
| | | • *CDKAL1* | • *KCNQ1* | • *CEP68* | • *MRAS* | • *TPCN2* |
| | | • *CDKN2A-B* | • *KLHDC5* | • *FAM63A* | • *MTMR3* | • *TSPAN8* |
| | | • *CENTD2* | • *PROX1* | • *GIPR* | • *PAM* | • *TTLL6* |
| | | • *DGKB* | • *THADA* | • *GIPR* | • *PAX4* | • *WFS1* |
| | | • *GLIS3* | • *ZBED3* | • *HMGA2* | • *PIM3* | • *WSCD2* |
| | | • *GPSM1* | • *ZHX3* | • *HNF1A* | • *PLEKHA1* | • *ZMIZ1* |
| | | • *HHEX-IDE* | | • *HNF1A* | • *PNPLA3* | • *ZZEF1* |
| | | | | • *HNF1B* | • *PRC1* | |
| | | | | • *HNF4A* | • *PTPN9* | |
| ↓ Fasting insulin<br>↓ HOMA-B<br>↑ Proinsulin | | ↓ Fasting insulin<br>↓ HOMA-B<br>↓ Proinsulin | | Defects in both insulin secretion and insulin action | | |

# GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT2

## Conclusiones…

La susceptibilidad genética a DMT2:

- Tiene carácter POLIGÉNICO
- Es GENÉTICAMENTE HETEROGÉNEA
- Y el riesgo AUMENTA cuanto mayor el número de variantes alélicas de susceptibilidad que presenta el sujeto




No obstante…

- La contribución relativa de cada gen individual al riesgo "global" de DMT2 del sujeto es muy discreta
- En conjunto, los genes identificados explican < 15 % de la heredabilidad observada (el GWA solo analiza los SNPs) ➜ HEREDABILIDAD PERDIDA
- Poco valor clínico y/o predictivo del riesgo ➜ SIN VALOR COMO MARCADORES GENÉTICOS

# PATOGÉNESIS DE LA DMT2

Ambiente

Obesidad,
Inactividad física

Genes

Resistencia a Insulina

Musculo e Hígado, pero también:
tejido adiposo, riñón, tracto gastrointestinal, vasculatura, cerebro y células β pancreáticas

Ambiente

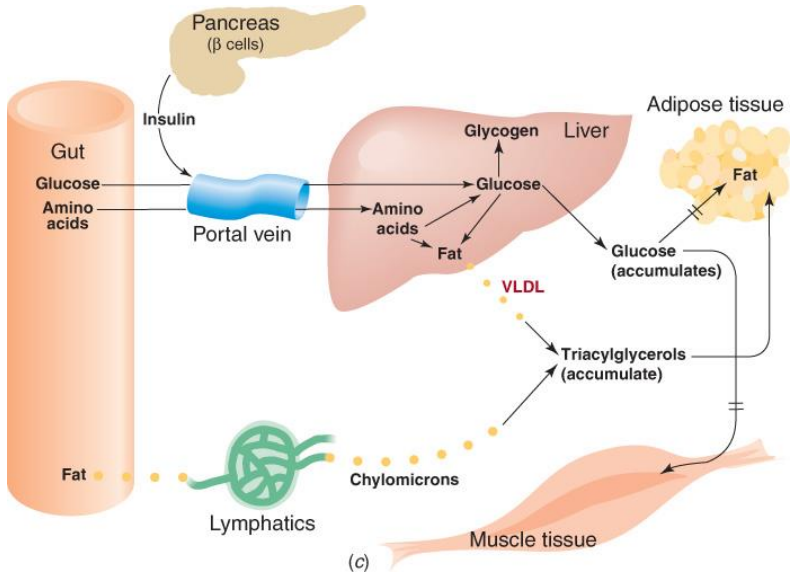
Obesidad,
Inactividad física

Genes

Disfunción de las células β pancreáticas

DM Tipo 2

Desregulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas




***Qué es la resistencia a la insulina?***

***Cómo se produce?***

***Cuáles son las consecuencias metabólicas?***

# PATOGÉNESIS DE LA DMT2

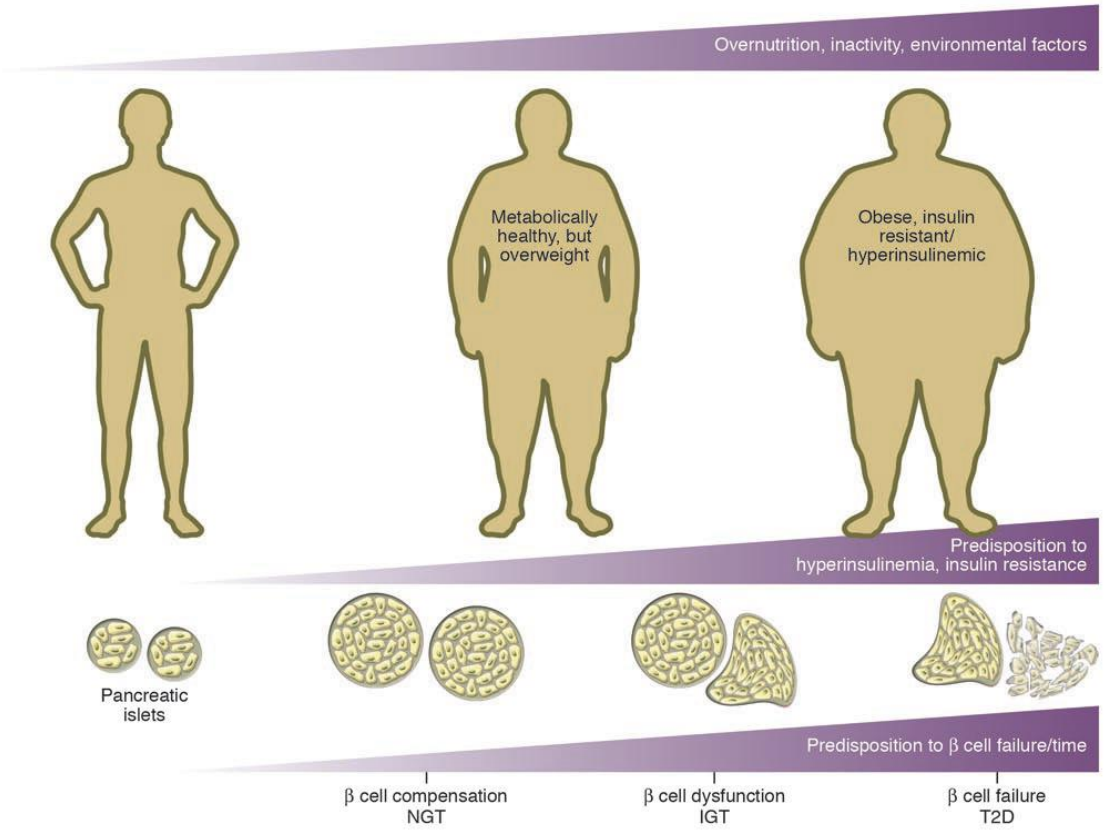
## MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

- En los estadios iniciales de la resistencia a la insulina, las células del islote de Langerhans responden aumentando la secreción de Insulina para mantener la Normoglucemia → Hiperinsulinemia compensatoria.

- Los mecanismos de compensación no se conocen totalmente, pero cursa con una hipertrofia de las células β pancreáticas y una hiperplasia (expansión) del Islote.

- Cuando los mecanismos compensadores no son suficientes, las células β pancreáticas comienzan a fallar, y la hiperglucemia aparece.

***¿Cómo empieza a aparecer la resistencia a la insulina?***

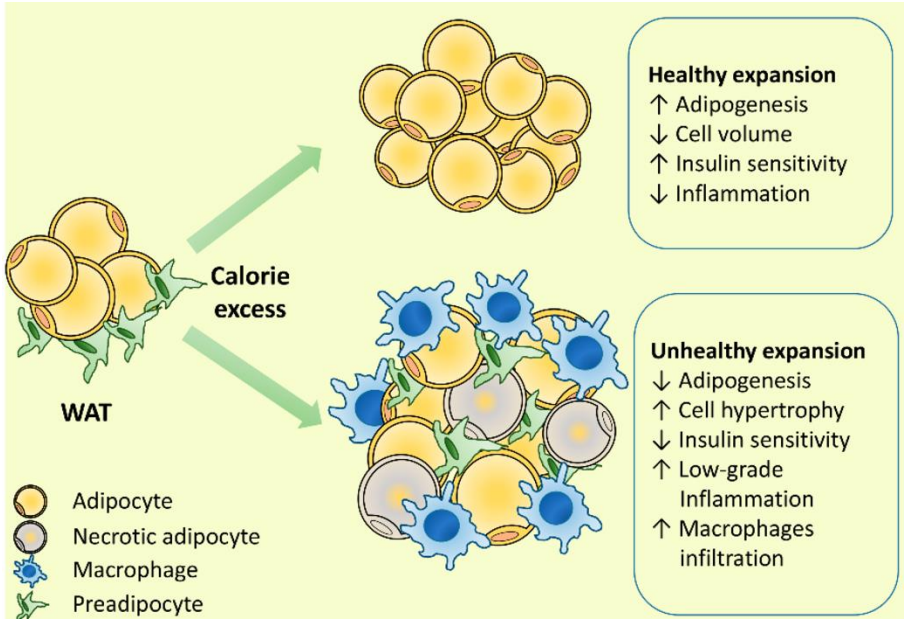


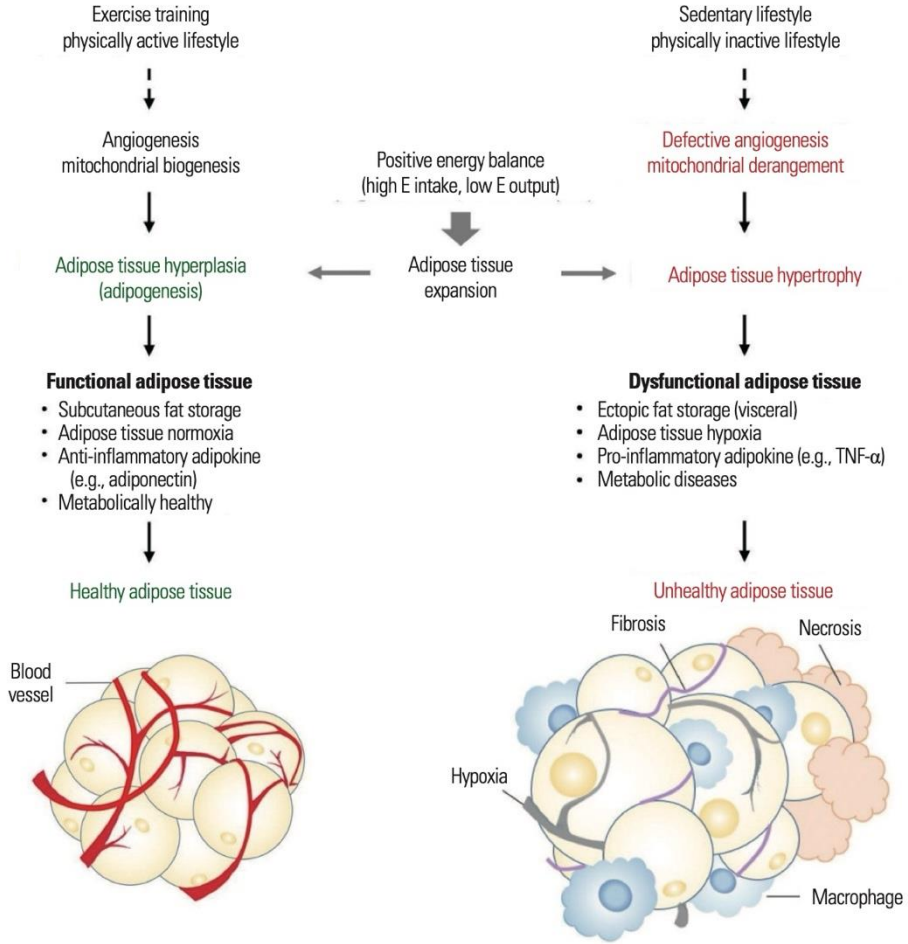
# PATOGÉNESIS DE LA DMT2

## PRINCIPALES CAUSAS A LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

**OBESIDAD CENTRAL** (ambiental) + **componentes genéticos**
[Abdominal + visceral]

**TEJIDO ADIPOSO:** Expansibilidad y Función Endocrina




- EXPANSIBILIDAD LIMITADA y acumulación ectópica de TAG (Hígado, corazón, músculo)
- Producción masiva de CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS
- Secreción anómala de ADIPOQUINAS

# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

a) **Alteraciones en la señalización de la insulina:**

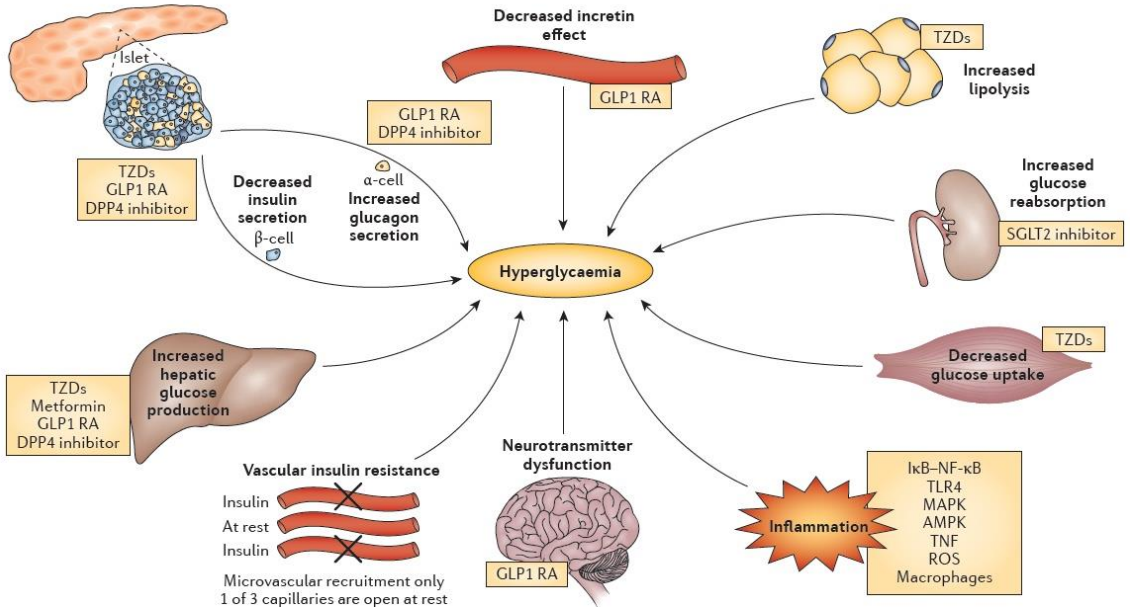
Músculo esquelético
Hígado
Adipocitos

b) **Ciclo glucosa-ácidos grasos (ciclo de Randle)**

c) **Ruta de biosíntesis de hexosaminas**

d) **Acumulación ectópica de grasa en tejidos periféricos (Ruta del DAG-Protein Kinasa C)**

**Bases Moleculares GLUCOTOXICIDAD**
**(ya lo hemos visto!!!)**



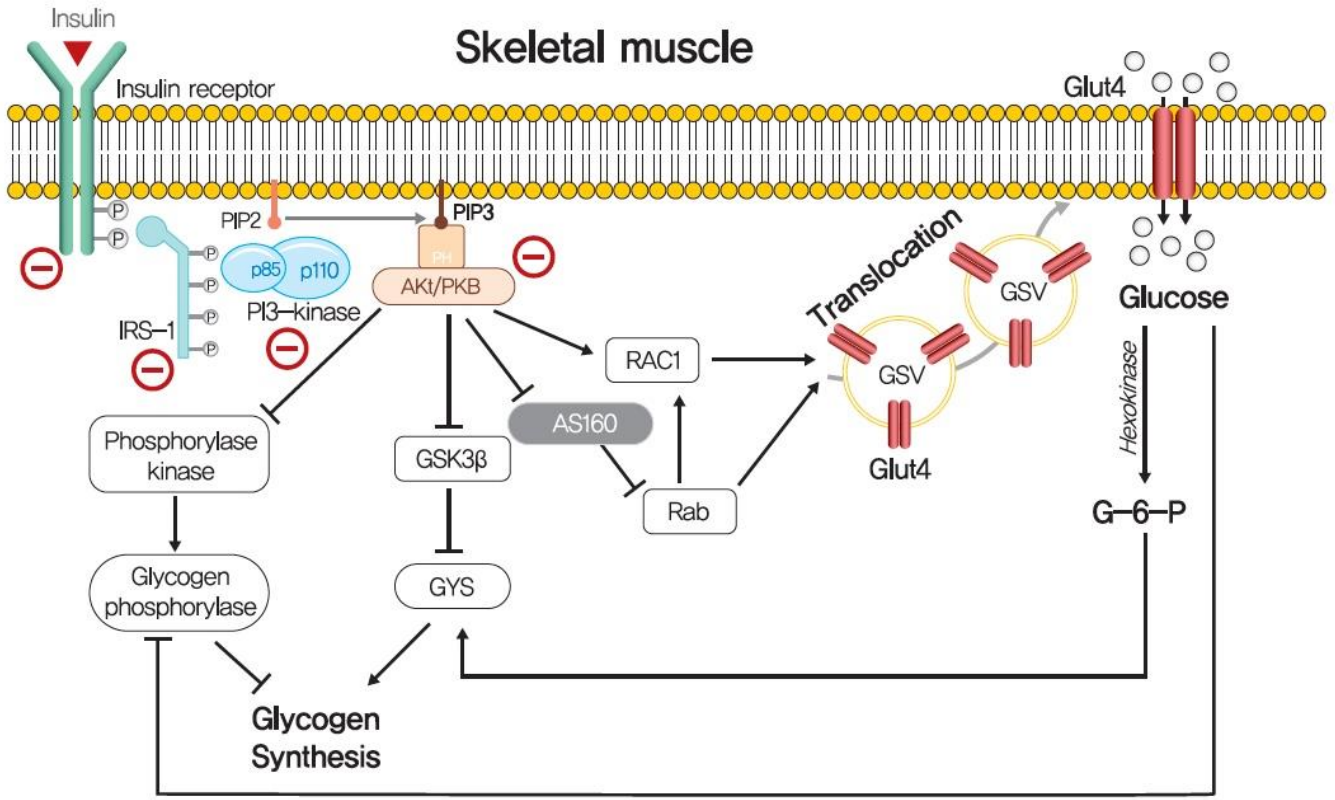
# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

En el **MÚSCULO ESQUELÉTICO**, la señalización de la insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática, **aumentando la captación de glucosa** y promueve la **síntesis de glucógeno** e inhibe su degradación.

La unión de la insulina a su receptor → cambio conformacional → autofosforilación de residuos de tirosina → aumenta la actividad tirosina quinasa del receptor.

El receptor activado fosforila y activa al sustrato 1 del receptor de insulina (Insulin Receptor Substrate, IRS-1). IRS-1 activado recluta a la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que cataliza la síntesis de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3) a partir de fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato (PIP2). PIP3 recluta a la membrana plasmática a la proteína quinasa B (PKB), también llamada Akt (que se activa por PDK1 y mTORC2).




GYS: glucógeno sintasa; GSK3: glucógeno sintasa quinasa 3; GSV: vesícula de almacenamiento de GLUT4 (GLUT4 Storage Vesicle)

# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

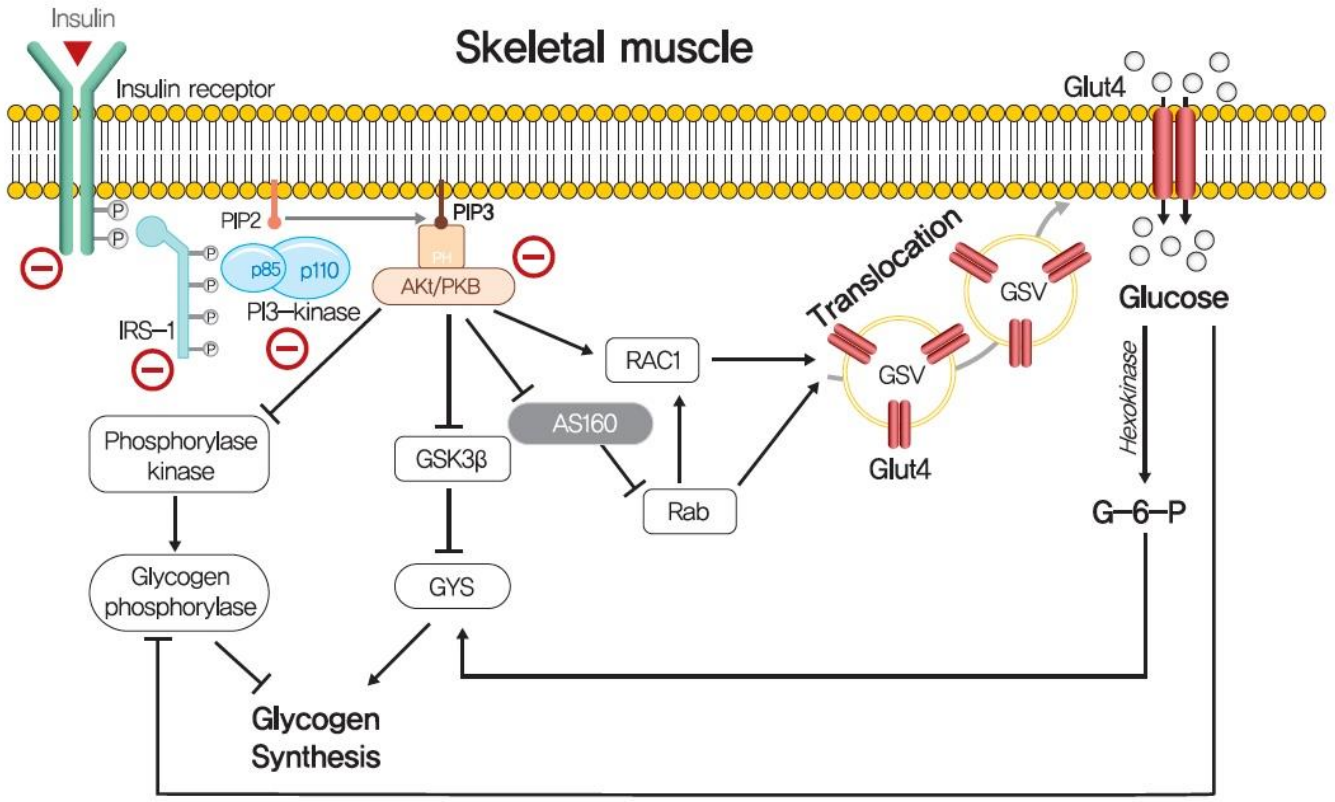
## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

Akt promueve la **captación de glucosa** a través de la **translocación a la membrana plasmática de vesículas conteniendo GLUT4**, mediada por la inactivación de AS160 y la consiguiente activación de la GTPasa RAC1.

Akt fosforila e inactiva a la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), una de las quinasas con mayor efecto inhibidor sobre la glucógeno sintasa (la glucógeno sintasa es activa en su forma desfosforilada y se inactiva por fosforilación). Por tanto, se promueve la forma desfosforilada y activa de la glucógeno sintasa. Akt también fosforila e inactiva la glucógeno fosforilasa quinasa, que fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa (y fosforila e inactiva a la glucógeno sintasa). Por tanto, **se inhibe la degradación de glucógeno**.

La insulina también activa a la fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1), que desfosforila a glucógeno fosforilasa y glucógeno sintasa.

Por tanto, **la insulina estimula la síntesis de glucógeno e inhibe su degradación**.



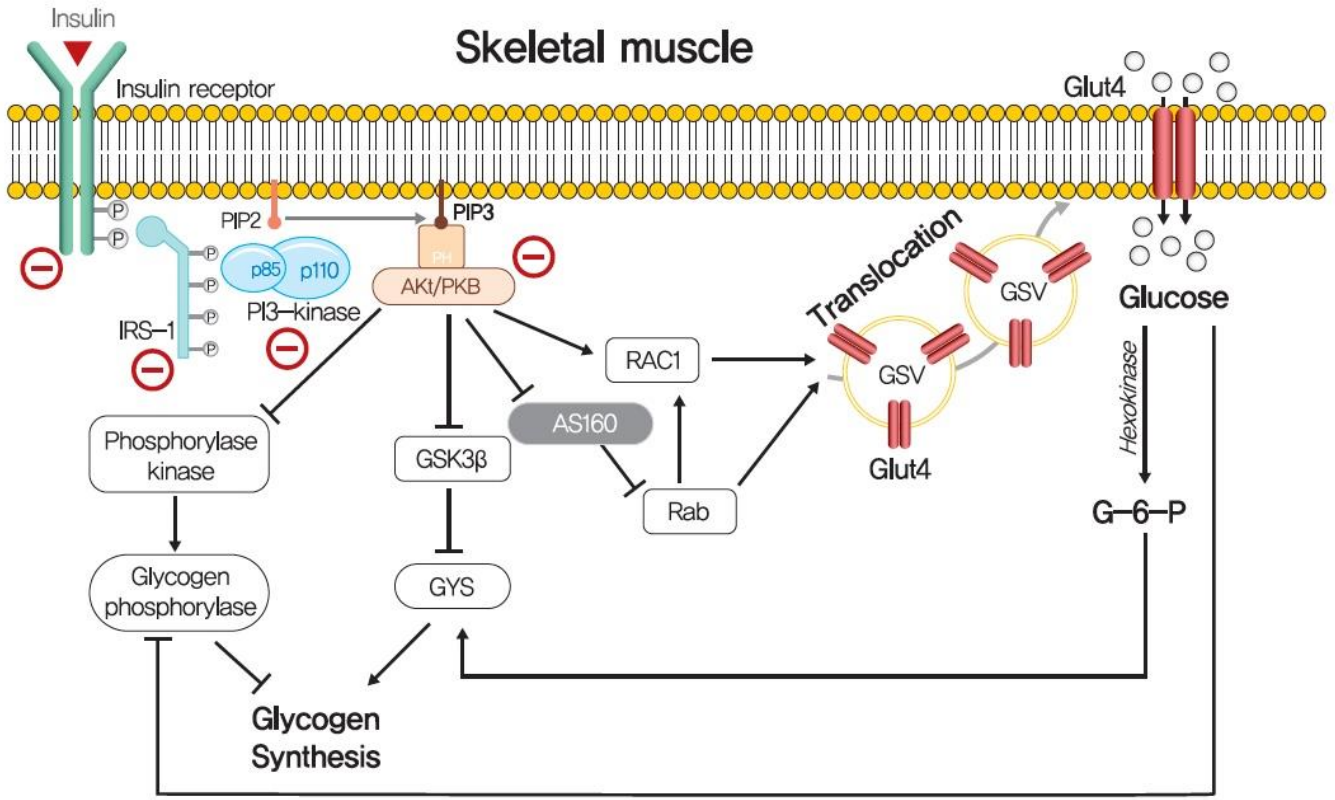

GYS: glucógeno sintasa; GSK3: glucógeno sintasa quinasa 3; GSV: vesícula de almacenamiento de GLUT4 (GLUT4 Storage Vesicle)

# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

### La resistencia a insulina en el músculo esquelético:

se produce por defectos en varios componentes de su ruta de señalización, incluyendo la actividad del propio receptor de insulina, IRS1, PI3K y Akt/PKB. Por tanto, se **altera la captación de glucosa mediada por GLUT4 y la síntesis de glucógeno**.

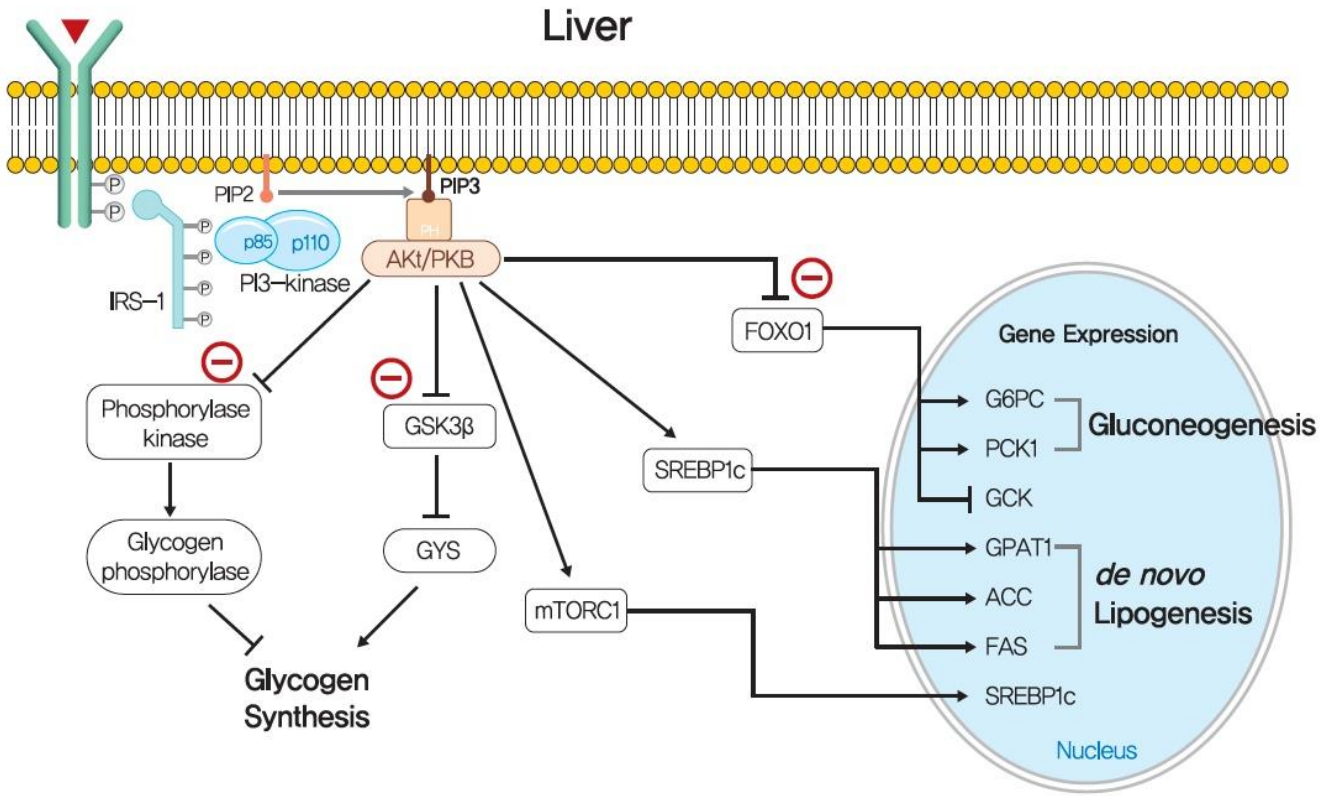



GYS: glucógeno sintasa; GSK3: glucógeno sintasa quinasa 3; GSV: vesícula de almacenamiento de GLUT4 (GLUT4 Storage Vesicle)

# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

En el **HÍGADO**, **Akt/PKB inhibe la gluconeogénesis** mediante la supresión de la expresión de genes implicados en la gluconeogénesis (PEPCK y glucosa 6-fosfatasa) **y activa la glucólisis** mediante el aumento de la expresión de la glucoquinasa (a través del factor de transcripción FOXO1). Además, la insulina **aumenta la síntesis de glucógeno** al regular a glucógeno sintasa y fosforilasa a través de GSK3 y fosforilasa quinasa (como en músculo esquelético). La insulina también **aumenta la lipogénesis hepática *de novo*** mediante la regulación al alza de la proteína de unión al elemento regulador de esteroles 1c (SREBP1c), que promueve la expresión de acetil CoA carboxilasa y ácido graso sintasa.

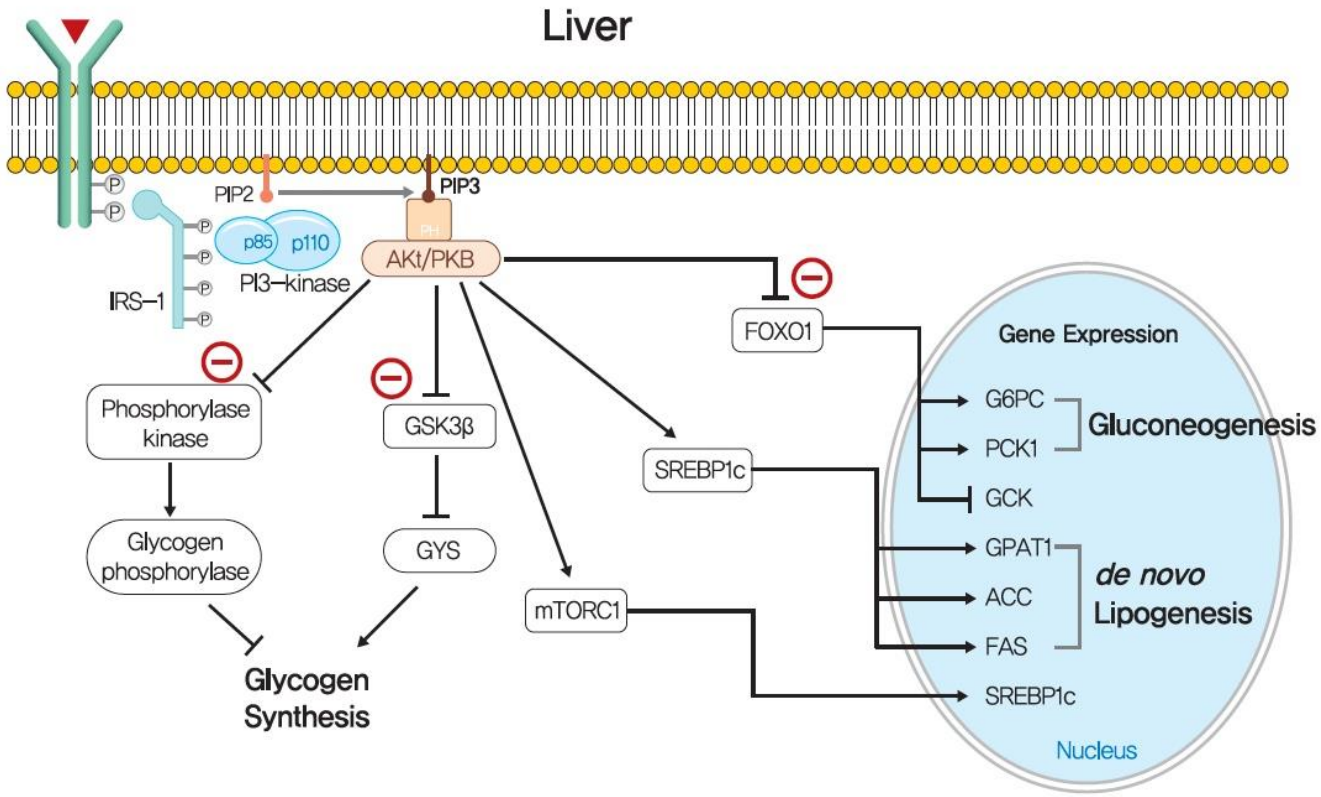


# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

**La resistencia a la acción de la insulina en el hígado:**

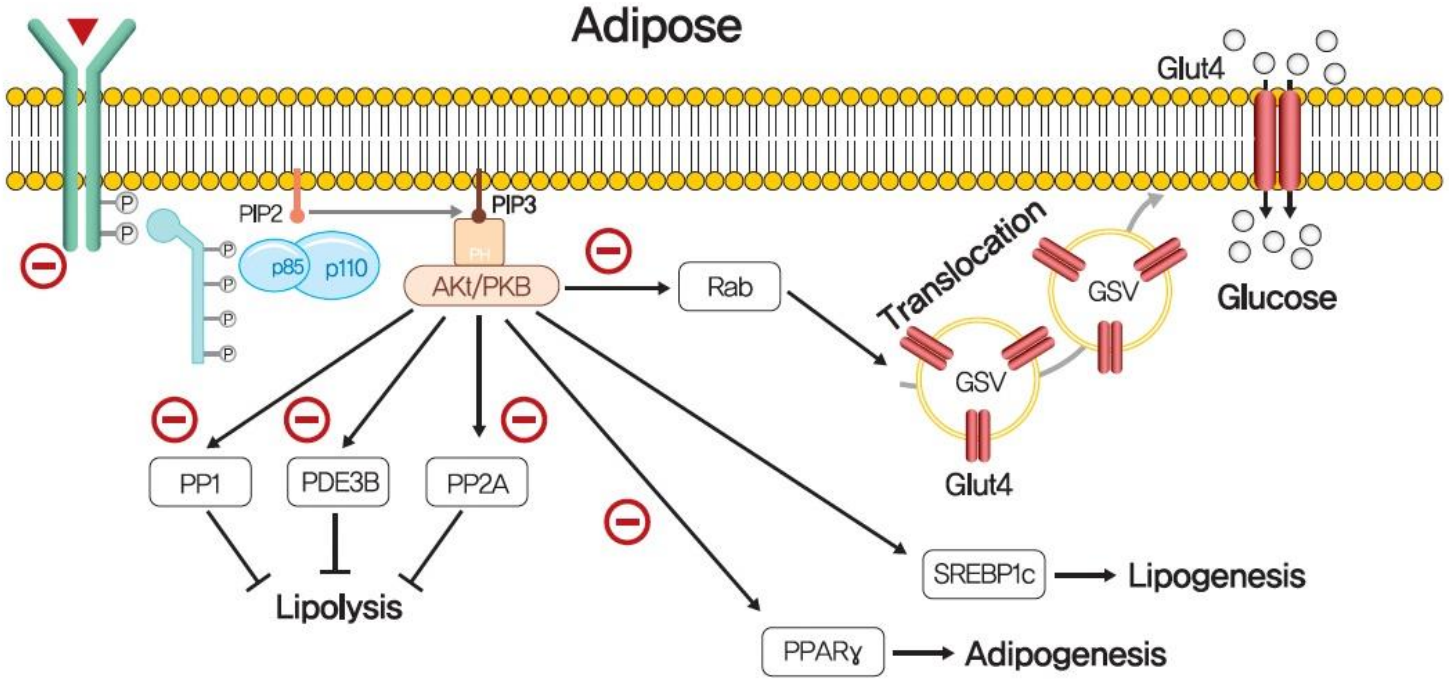
Impide la inhibición de la gluconeogénesis por insulina y altera el metabolismo del glucógeno.



# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

En los **ADIPOCITOS**, **la insulina suprime la lipólisis**, que a su vez suprime la gluconeogénesis hepática al reducir los sustratos gluconeogénicos (glicerol). Este efecto se cree que está mediado por la fosfodiesterasa 3B (PDE3B) (que hidroliza el AMPc producido en respuesta a adrenalina) y las fosfoproteínas fosfatasas 1 y 2A (PP1 y PP2A)(que desfosforilan proteínas fosforiladas por PKA en respuesta a adrenalina). La insulina también promueve el transporte de glucosa (a través de la translocación de GLUT4), la lipogénesis y la adipogénesis.

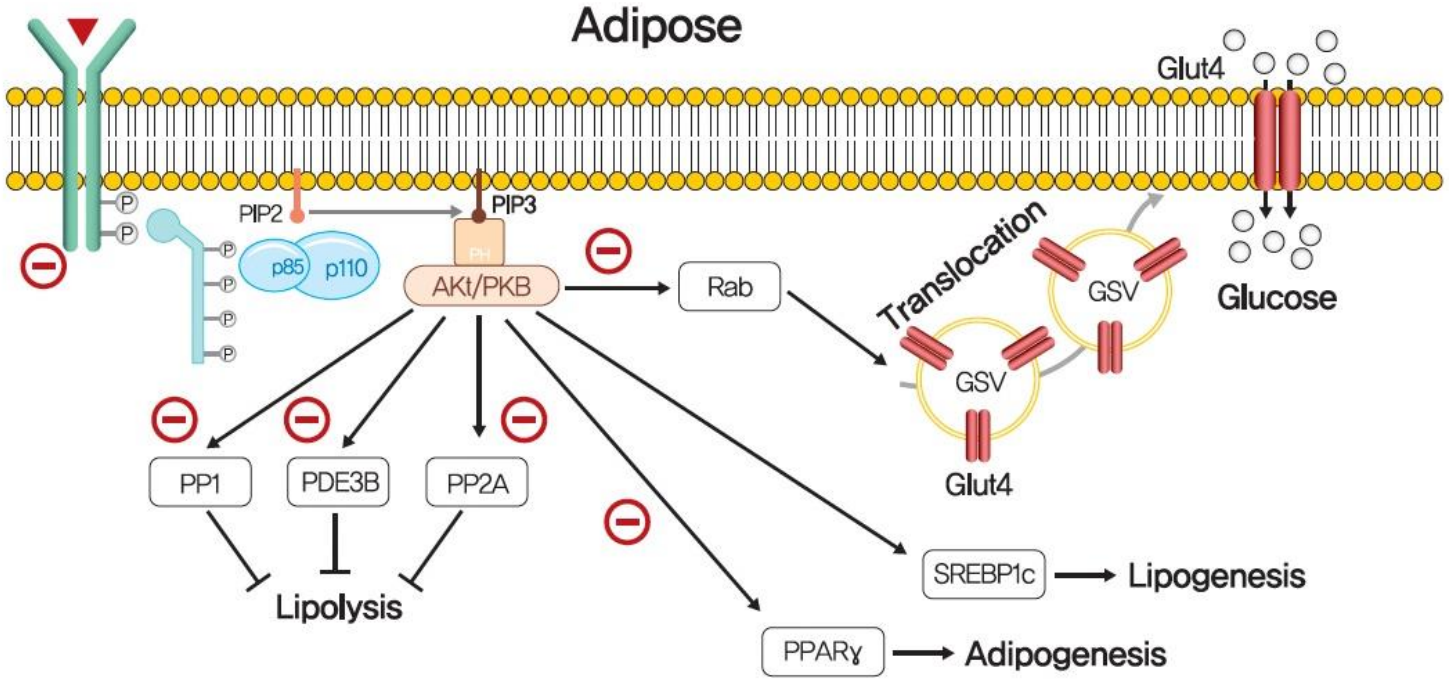


# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

## a) Alteraciones en la señalización de la insulina:

### La resistencia a la insulina en el tejido adiposo:

impide el efecto activador de la insulina sobre la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y su efecto inhibidor sobre la lipolisis, por lo que **se reduce la captación de glucosa y se favorece la lipolisis.**



# ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT2

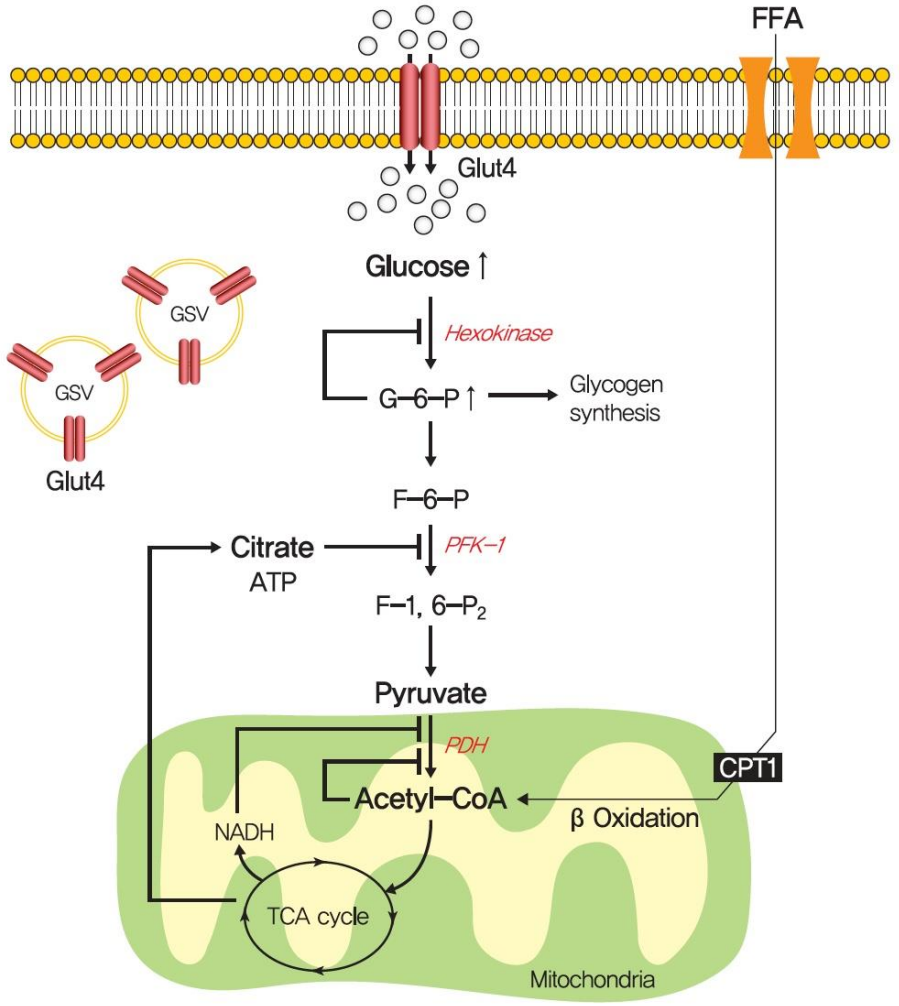
## b) Ciclo glucosa-ácidos grasos (ciclo de Randle)

La oxidación incrementada de ácidos grasos en individuos obesos inhibe la utilización de glucosa como fuente de combustible en el músculo esquelético.

La **oxidación de ácidos grasos** en las células del **músculo esquelético** aumenta los niveles de acetil-CoA, que **inhibe** la piruvato deshidrogenasa y, por tanto, **la oxidación de la glucosa**.

En condiciones de alta carga energética, el ciclo de Krebs se inhibe, lo que produce la acumulación de citrato en la matriz mitocondrial. El exceso de citrato sale al citoplasma e inhibe a PFK1, enzima regulador de la glucólisis.

**La glucólisis se inhibe** y se acumula glucosa 6-fosfato, que inhibe a la hexoquinasa, por lo que se acumula glucosa y, por tanto, **disminuye la captación de glucosa por los miocitos.**



# PATOGÉNESIS DE LA DMT2

Ambiente

Obesidad,
Inactividad física

Genes

Resistencia a Insulina

Musculo e Hígado, pero también:
tejido adiposo, riñón, tracto gastrointestinal, vasculatura, cerebro y células β pancreáticas

Ambiente

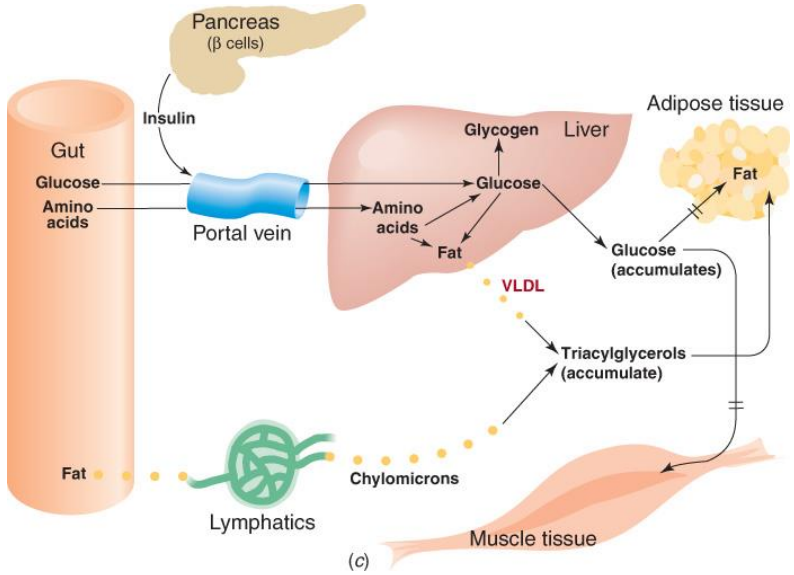
Obesidad,
Inactividad física

Genes

Disfunción de las células β pancreáticas

DM Tipo 2

Desregulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas




*Qué implica?*

*Cómo se produce?*

*Cuáles son las consecuencias metabólicas?*

# DEFICIENCIA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

Progresivamente (años) en el sujeto con DMT2 se produce:

REPASO

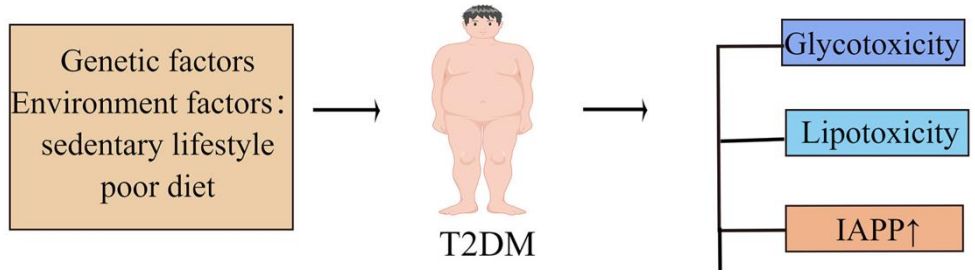
- Disminución gradual de la "sensibilidad a glucosa" del páncreas, que no responde adecuadamente a la hiperglucemia postprandial

  - **Hiperlipemia** (AGL) ➜ elevación constante de la carga energética (ATP) en células β.
  - ↑ **Actividad UCP2** = proteína desacoplante 2 (mitocondria) ➜ Desacoplan la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa, disipando así energía en forma de calor sin que se produzca ATP.

↑ UCP2
↓ Mitochondrial coupling
↓ ATP synthesis
↓ Insulin secretion

- Pérdida neta gradual "masa" células β funcionales en el islote (alrededor de un 40-65 % de la masa), que reduce (hasta que cesa) la secreción insulínica ➜ Apoptosis celular

  - Glucotoxicidad
  - Lipotoxicidad
  - Deposición de sustancia amiloide en el islote



# DEFICIENCIA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

## ◇ Glucotoxicidad

- Los niveles altos de glucosa mantenidos en el tiempo observados en pacientes con DMT2 inducen la apoptosis en células β pancreáticas (asociados a estrés oxidativo crónico).

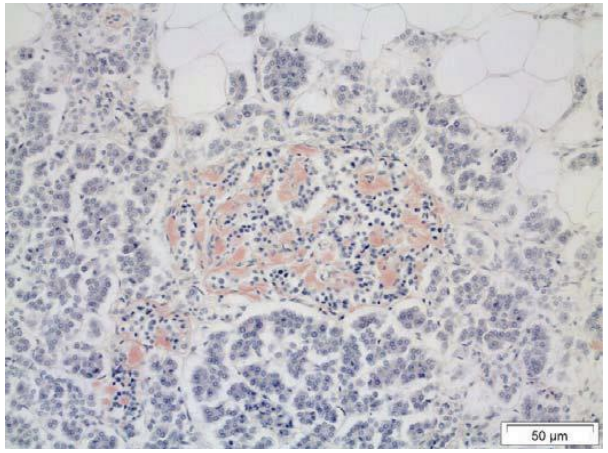
## ◇ Lipotoxicidad

- Se produce un aumento de ácidos grasos libres en sangre procedentes de la dieta (asociados a la obesidad) o liberado por el tejido adiposo.
- El Palmitato no es el único ácido graso saturado que afecta a las células pancreáticas pero es el más abundante en el plasma sanguíneo en pacientes con DMT2.
- Exposiciones prolongadas (> 12h) a ácidos grasos libres comprometen la función y supervivencia de las células β pancreáticas.

→ **"Glucolipotoxicidad"**

## ◇ Depósito de sustancia amiloides

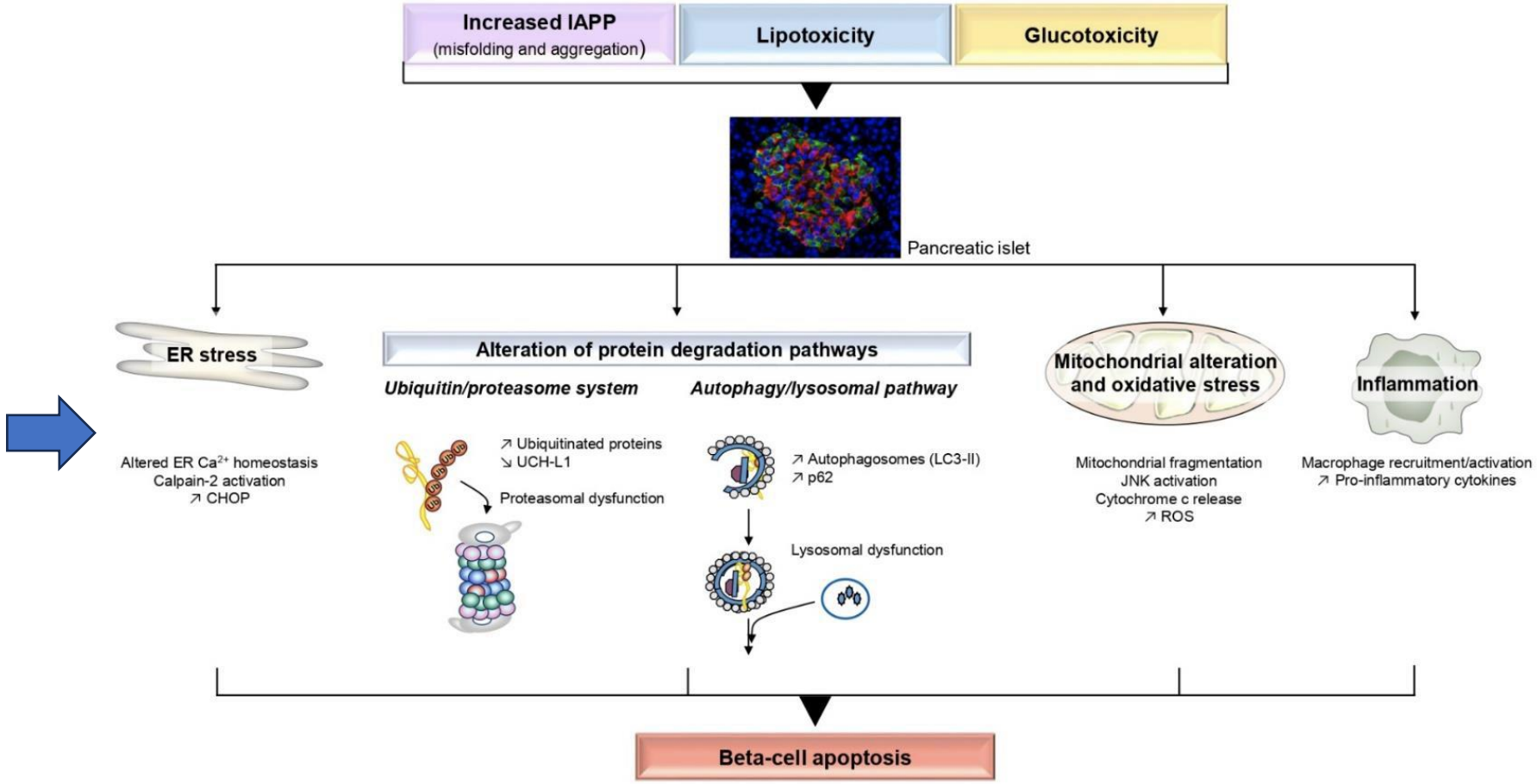
- Incremento de depósitos de AMILINA (= IAPP, polipéptido precursor del amiloide del islote)
- Sintetizado y secretado conjuntamente con insulina en las células β pancreáticas.
- Existe una sobreproducción de amilina ➜ Alteraciones en la permeabilidad y disrupción de membranas, disfunción mitocondrial que potencia el estrés oxidativo, etc. (otras alteraciones en siguiente diapositiva).
- **Consecuencia final:** pérdida neta y progresiva de células β pancreáticas




Human pancreatic islet with extracellular amyloid deposits, a typical finding in type 2 diabetes. The section is stained for amyloid with Congo red.

# DEFICIENCIA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

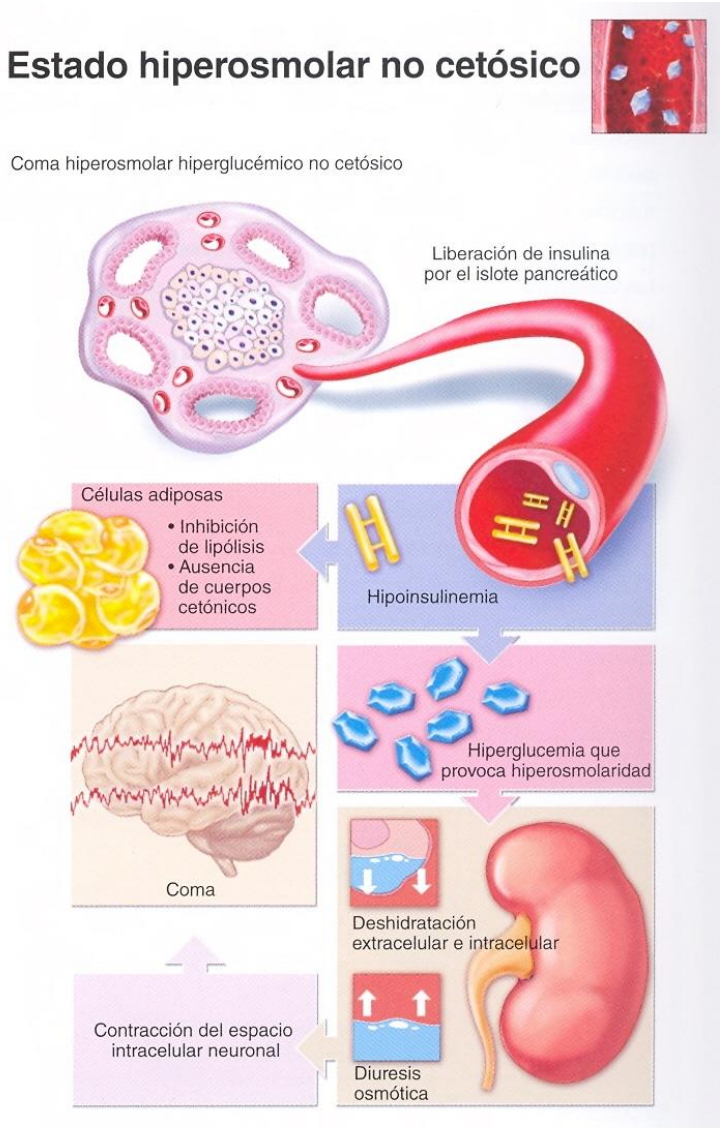
Mecanismos moleculares compartidos que participan en la apoptosis celular de las celulas β funcionales en el islote de Langerhans



# COMPLICACIONES ESPECÍFICAS PARA DMT2

## COMA HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

- Coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (diabetes tipo II).
- Caracterizado por hiperglucemia, pérdida urinaria de glucosa, agua y electrolitos (sodio, cloro y potasio).
- Esta diuresis osmótica ocasiona deshidratación e hipovolemia.
- No hay cetosis: los niveles de insulina son suficientes para inhibir la lipolisis y, con ello, la cetogénesis, pero no la gluconeogénesis.



# COMPLICACIONES ESPECÍFICAS PARA DMT2

## DISLIPEMIAS ATEROGÉNICAS

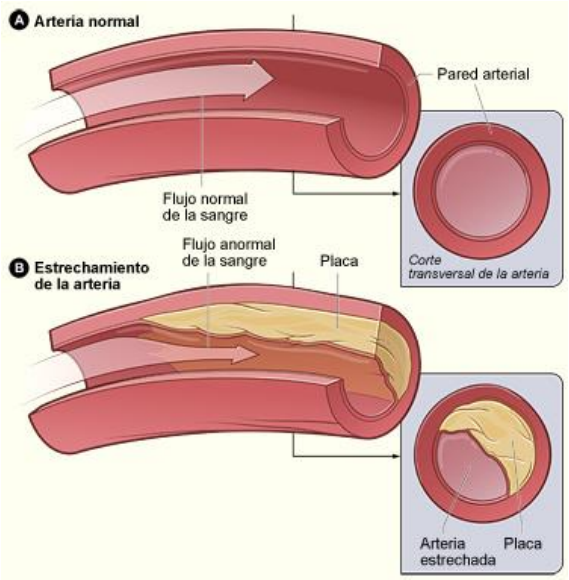
Elevación de triglicéridos (TAG)

**Resistencia a la acción de la INSULINA**

Reducción de colesterol unido a HDL

Predominio de LDL pequeñas y densas

**ATEROSCLEROSIS**

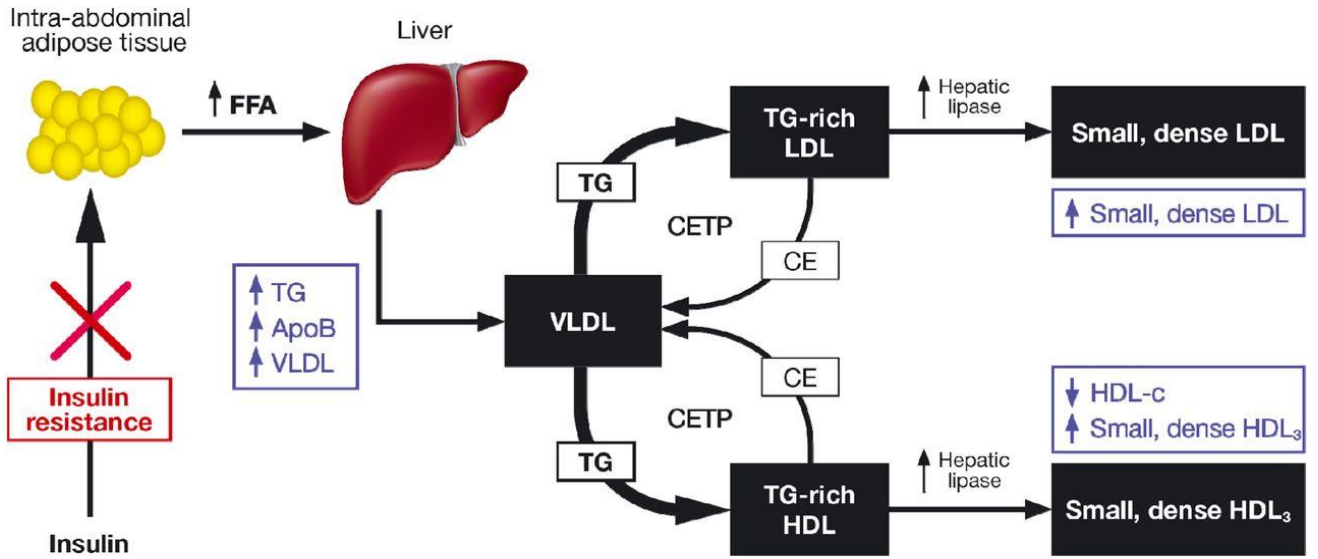



**¿Cómo se produce la dislipemia en la DMT2?**

# COMPLICACIONES ESPECÍFICAS PARA DMT2

## DISLIPEMIAS ATEROGÉNICAS

**(1)** Aumento de Ácidos Grasos Libres (elevada lipolisis) y disminución actividad de las Lipoprotein lipasas (LPL) (aclaramiento plasmático de los TAG en VLDL y Quilomicrones) ➜ aumenta formación de TAG en el Hígado ➜ Liberación de VLDL.




**(2)** Proteínas transferidoras de esteres de Colesterol (CETP) intercambia TAG desde las VLDL a HDL y LDL:

- HDL anormalmente enriquecidas en TAG. En el hígado son metabolizadas por las Lipasas hepáticas que hidrolizan los TAG y se forman unas partículas HDL más pequeñas y densas ➜ capacidad mermada para eliminar colesterol de la pared arterial y tienen catabolismo acelerado.
- LDL también forman LDL pequeñas y densas ➜ menos afinidad al receptor, más tiempo en circulación ➜ incremento en entrada en arterias ➜ daño aterosclerótico.

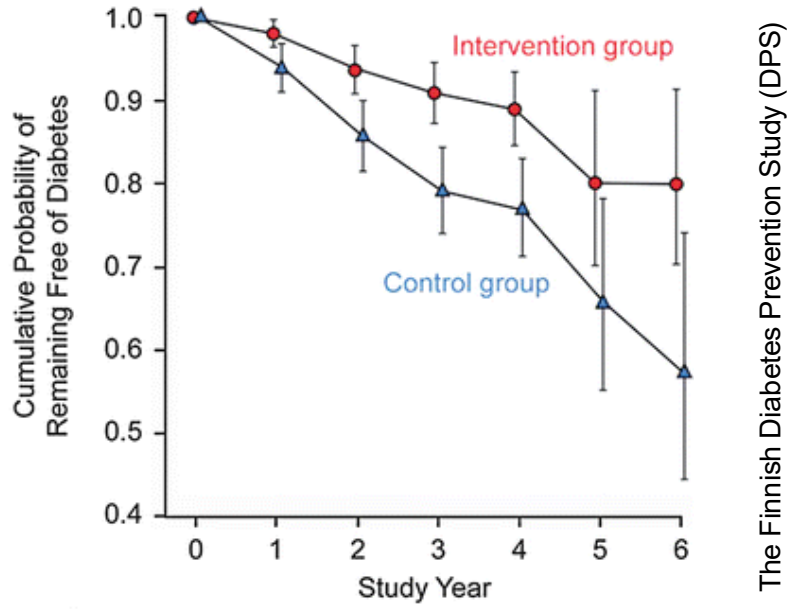
En DMT1 hay insulinopenia pero no resistencia a insulina ➜ si hay buen control glucémico el metabolismo lipídico se normaliza.

Según las recomendaciones de la guía europea, todas las personas diabéticas tanto DMT1 como DMT2 deben ser consideradas pacientes de alto riesgo RCV.

# CONTROL PACIENTE DIABÉTICO DMT2

1. **Estilo de vida: Nutrición y Ejercicio**
2. **Diagnóstico/Predicción de la DMT2**
3. **Tratamientos**

- Maximizar la sensibilidad a insulina
- Proteger tempranamente la célula β




| Subjects at Risk | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Total no. | 507 | 471 | 374 | 167 | 53 | 27 |
| Cumulative no. with diabetes: | | | | | | |
| Intervention group | 5 | 15 | 22 | 24 | 27 | 27 |
| Control group | 16 | 37 | 51 | 53 | 57 | 59 |

*Intervention group:* in total intake of fat to less than 30 percent of energy consumed, and in intake of saturated fat to less than 10 percent of energy consumed; an increase in fiber intake to at least 15 g per 1000 kcal; and moderate exercise for at least 30 minutes per day.

# CONTROL PACIENTE DIABÉTICO DMT2

1. **Estilo de vida: Nutrición y Ejercicio**
2. **Diagnóstico/Predicción de la DMT2**
3. **Tratamientos**

- No disponemos de marcadores genéticos de utilidad en etapas preclínicas…
- … sin embargo la DMT2 **es predecible**:

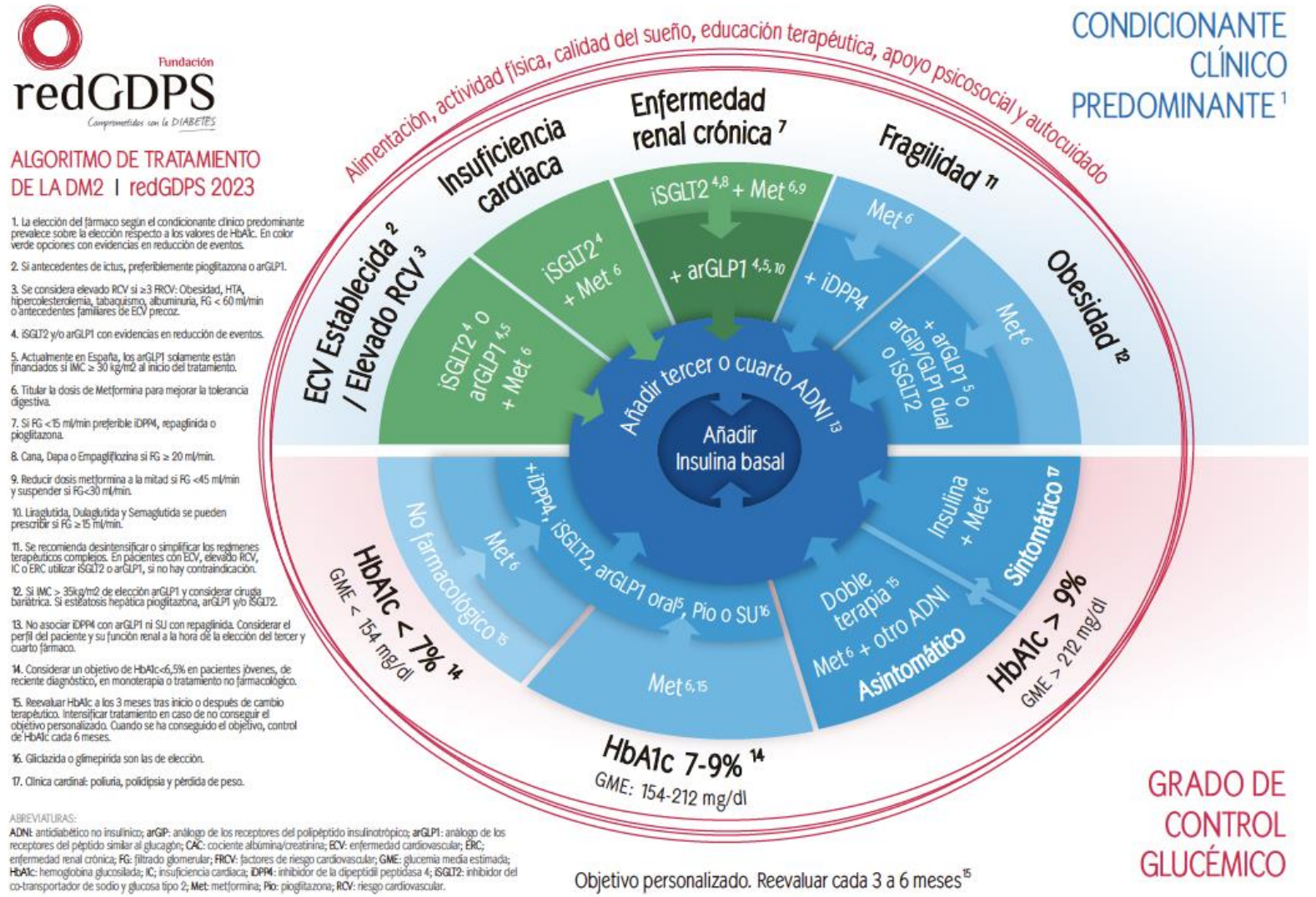
  Historia familiar + indicadores fenotípicos y bioquímicos (vida sedentaria, obesidad visceral, dieta inadecuada, niveles HbA1c, evolución glucemia basal…)

- El indicador clínico más temprano es la tolerancia a la glucosa. Se diagnostica en base a la constatación inequívoca de hiperglucemia en ayuno.
- El diagnóstico es pues, tardío. Es necesario detectar y tratar la DMT2 lo más tempranamente posible.

**I. LATENT STAGE:** *[EARLY]*
**Insulin Resistance:**
*Genetic Component.
*Environmental Component. [Modifiable] Obesity / Sedentary life style. [Nonmodifiable] Ageing.
**Beta Cell Defect:** (Dysfunction)
*Genetic..... Abnormal processing, storage, or secretion.
*Intracellular extracellular amylin fibril toxicity. Abnormal processing, storage, or secretion.
**Intra-Islet Endothelial Absorptive Defect:**
*Heparan sulfate proteoglycan (HSPG) PERLECAN of the capillary endothelial cells avidly attracts amylin (IAPP) and islet amyloid forms an envelope around the capillary. This is in addition to the increase in basement membrane associated with the pseudohypoxia (associated with glucotoxicity) and the redox stress within the capillary.
**II. TRANSITION STAGE:** *[MIDDLE]*
PERSISTENT HYPERINSULINEMIA
PERSISTENT **HYPERAMYLINEMIA** – Continued remodeling of endocrine pancreas. (**AMYLOID**) Beta cell displacement, dysfunction, mass reduction, and diffusion barrier.
**III. IGT STAGE: *"Pre-diabetes" HHS ADA term (Impaired Glucose Tolerance)**
*[LATE]* ***[Start treatment at this time ] [Diagnose earlier: Rejuvenation of the 2 hour glucose tolerance blood sugar 140–199 mg.]**
*Increased insulin resistance [Feeds forward] > Glucotoxicity [Feeds forward] > Insulin resistance [Feeds forward] > Glucotoxicity : creating a vicious cycle.
*Islet amyloid. Increasing beta cell defect. Loss of beta cell mass with displacement. [Remodeling of islet architecture including ECM] Beta cell loss centrally.
**IV. IFG STAGE: *"Pre-diabetes" HHS ADA term** (Impaired Fasting Glucose)
***[LATER]* Blood sugar > 110 mg./dl. < 126 mg./dl.**
[Impaired Hepatic Glucose Production (HGP)]. Increasing global insulin resistance (**HEPATIC**) with subsequent gluconeogenesis. Feeding forward in the vicious cycle to accelerate insulin resistance globally
**V. OVERT STAGE:** *[TOO LATE]* **50% loss of Beta Cell Function.**
**Va. Vb. Vc. Phases I, II, III Mild / Moderate / Severe / Complete**. Use medications that do not increase insulin or AMYLIN. Use combination therapy. **Start treatment at stage III-IV (IGT) (IFG)**

# TRATAMIENTO PARA LA DMT2

- El tratamiento farmacológico para la DMT2 depende:
  - Condicionantes clínicos predominantes (ECV, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal, etc.)
  - Grado de control glucémico (% HbA1c)
- El condicionante clínico prevalece sobre el valor de HbA1c a la hora de elegir el tratamiento.
- Estos algoritmos de elección de tratamiento están enfocados a disminuir la comorbilidad → prevenir la aparición de complicaciones y mejorar su calidad de vida.

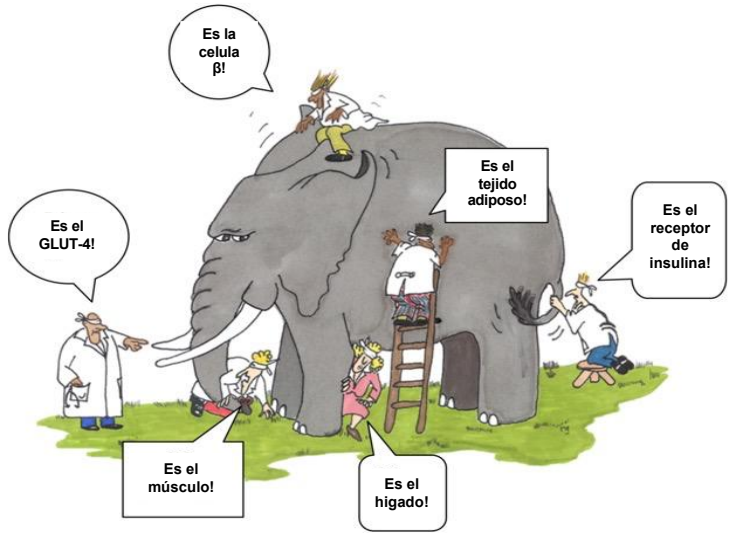



***Metformina*** → *reduce producción hepática de glucosa y aumenta captación glucosa en musculo*
***iSGLT2*** → *inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2*
***Pio*** → *pioglitazona*

***iDPP4*** → *inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4*
***Repa*** → *Repaglinida*
***atGLP1*** → *análogo de los receptores del péptido similar al glucagón*

# CLAVES de la DMT2 (conclusiones)

- Una aproximación parcial a la base molecular de la DMT2 es siempre una visión incompleta.
- Nuestro conocimiento de la DMT2 está en constante progreso y cambio → es imprescindible una ACTUALIZACION CONSTANTE.
- Es necesario diagnosticar y tratar DMT2 lo más tempranamente posible.
- Hoy es posible PREDECIR pero también PREVENIR la aparición de la DMT2
- En cuanto al tratamiento, deben instaurarse rápidamente cambios drásticos en el ESTILO DE VIDA. El tratamiento farmacológico debe ser agresivo, temprano e integral.
- Interés en el desarrollo racional de NUEVAS TERAPIAS coadyuvantes, a incorporar a la batería existente, como por ej. Terapias antioxidantes, desarrollo de inhibidores de la formación de la sustancia amiloide, etc.



# 3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

La diabetes gestacional (DMG) se define como la **intolerancia a la glucosa en el transcurso del embarazo,** período durante el cual los cambios hormonales **disminuyen la sensibilidad a la insulina.**

Se diagnostica en las semanas 24 a 28 del embarazo.

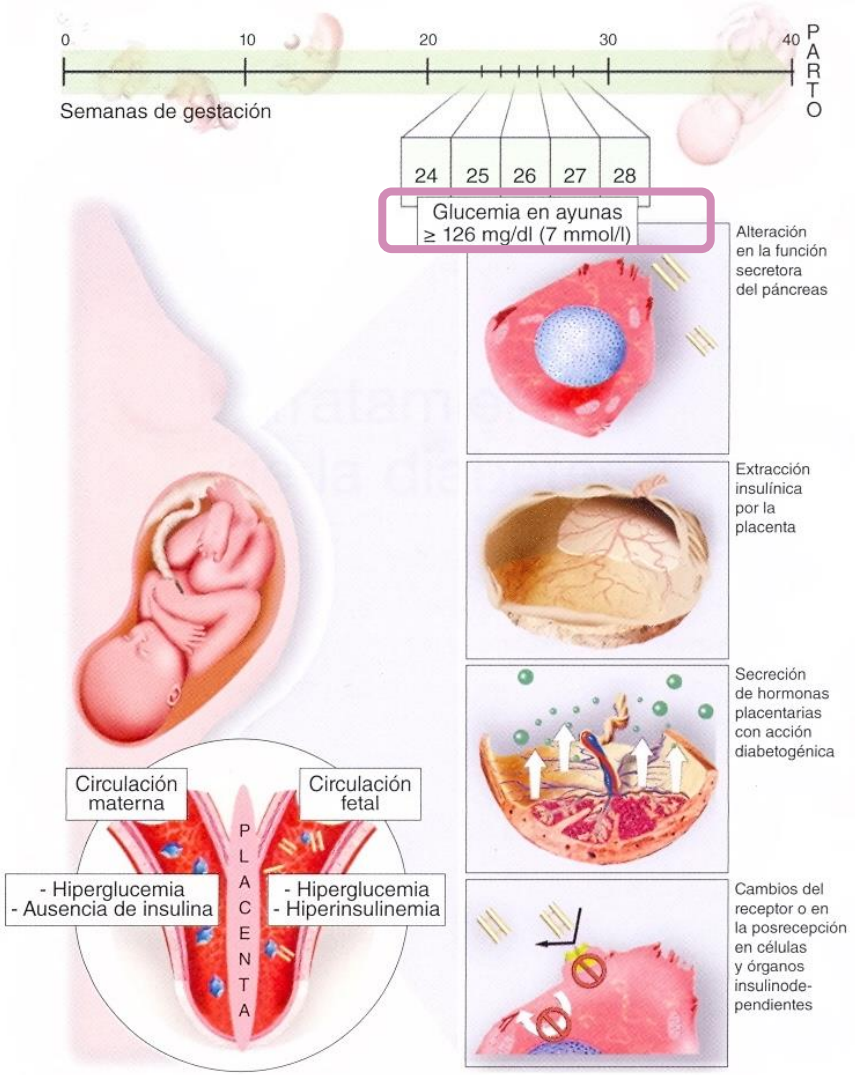
Aproximadamente el 14% de las mujeres embarazas desarrollan DMG

## RIESGOS

- Hipertensión gestacional
- Preclamsia
- Cese del embarazo mediante cesárea

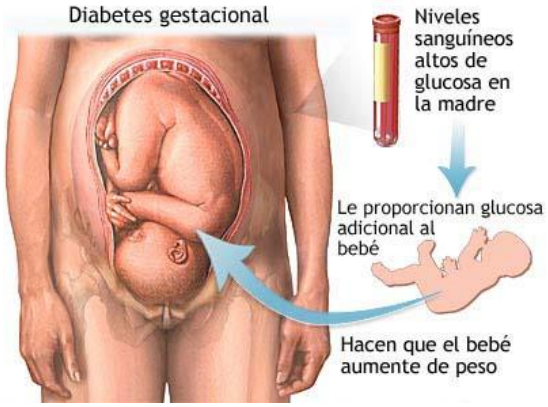
## COMPLICACIONES

- Aumento del riesgo cardiovascular
- Obesidad
- Alteración del metabolismo de carbohidratos, que puede acabar en el desarrollo de DMT 2 para madre y bebe
- **En el bebé:** gran tamaño al nacer (macrosomía > 4-5 Kg), trauma natal, hipoglucemia (azúcar bajo en la sangre) e ictericia. Pocas veces, el feto muere dentro del útero hacia el final del embarazo.



## FACTORES DE RIESGO

Edad avanzada de la madre, ancestro hispano o africano, obesidad, diabetes gestacional en un embarazo previo, parto previo de un bebé por encima de 4 kg de peso, muerte inexplicable de un bebé o recién nacido, bebé anterior con una malformación (defecto congénito) e infecciones recurrentes.




## PRONÓSTICO

En muchos casos, los niveles de glucosa en sangre retornan a la normalidad después del parto. Sin embargo, las mujeres que sufren diabetes gestacional deben monitorizar su glucemia después del parto a intervalos regulares (hasta un 40% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan una diabetes completa dentro de los 5-10 años después del parto y el riesgo puede incrementar en las mujeres obesas).

## DIAGNÓSTICO

- Las pruebas diagnosticas se hace cuando no existe un diagnostico previo de DMT1 o DMT2.
- Primero se realiza un test de cribado, y en el caso de ser positivo se realiza el test de diagnostico.

| Cribado y diagnóstico de diabetes gestacional | | |
|---|---|---|
| Glucosa plasmática (mg/dL) | **Test de cribado (O´Sullivan)** (50 g de glucosa) | **Test de diagnóstico** (100 g de glucosa) |
| Basal | ----- | 105 |
| 1h | 140 | 190 |
| 2h | ----- | 165 |
| 3h | ----- | 145 |

- Se realiza el test de diagnóstico si el cribado es positivo.
- Se establece el diagnóstico si 2 o más valores son iguales o superiores a los indicados en la tabla.

## PATOGÉNESIS

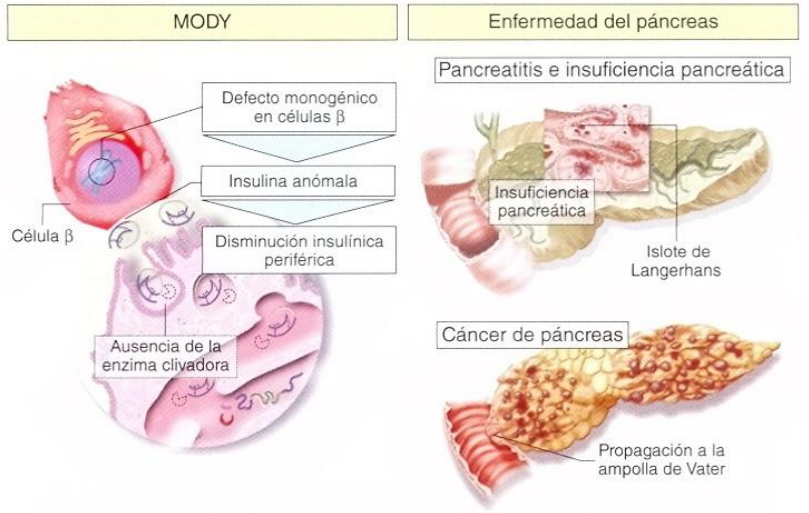
- **Estrógenos, cortisol y lactógeno placentario** producen un aumento de la glucemia (podrían interferir sobre la unión insulina-receptor).
- Resistencia a la insulina y disfunción de las células β ➜ resistencia a la insulina
- Pueden existir alteraciones en los componentes implicados en la señalización de la insulina (IR, IRS1, PI3K, GLUT4). La captación de glucosa (dependiente de insulina) se reduce ≈ 50 %.

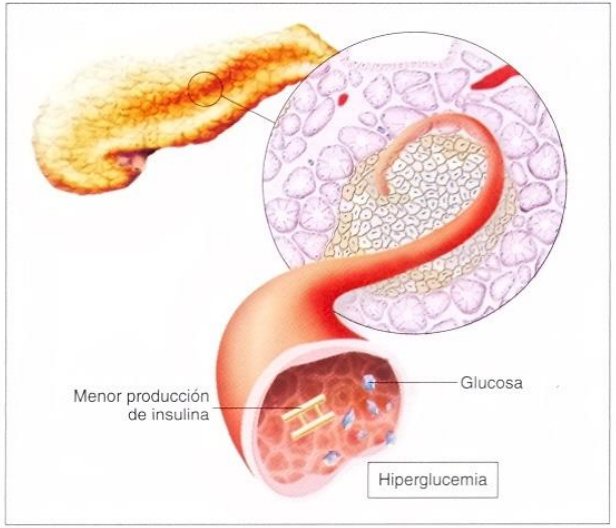
## TRATAMIENTO

- **Nutricional:** ➜ Para lograr la normoglucemia, prevenir la cetosis
  ➜ Dieta de bajo índice glucémico, con aporte < 40% de carbohidratos a la dieta (frutas, verduras y productos integrales)
- **Ejercicio:** ➜ Aumentar la masa muscular mejora el control glucémico (captación glucosa)
  ➜ Andar, montar en bici, nadar, pilates y ejercicios de baja intensidad
- **Medicación:** ➜ Solo si no se logra controlar la glucemia mediante dieta y ejercicio
  ➜ Administración de insulina es la forma más segura para el bebe

# 4. Otras causas de diabetes

**A**. Defectos genéticos de la función de la célula β (MODY) (1-5 % casos).
**B**. Defectos genéticos en la acción de la insulina.
**C**. Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, neoplasias, fibrosis quística, etc.)
**D**. Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, etc.).
**E**. Inducida por drogas o productos químicos.
**F**. Infecciones.
**G**. Formas no comunes de diabetes autoinmune.
**H**. Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con la diabetes.




MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth, Diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud –antes 25 años-)

# **Las Diabetes MODY** (= Madurity Onset Diabetes of the Young)

- La DM primaria (DMT1 y DMT2) es una enfermedad multifactorial – y por tanto, poligénica y genéticamente heterogénea.

- Hoy sabemos que un 1.5 - 2 % de los diabéticos (de los que 4 – 13% son niños) padecen en realidad formas particulares de DM de tipo monogénico. Entre estas se incluyen:

| | |
|---|---|
| **Diabetes Neonatal** | DM diagnosticada en los primeros 6 meses de vida (muy rara) |
| **Diabetes tipo MODY** | Diabetes del adulto de inicio juvenil ➔ a menudo diagnosticada erróneamente como DMT1 o DMT2 |

- Las Diabetes MODY (13 variantes identificadas) son enfermedades MONOGENICAS que se manifiestan clínicamente de forma semejante a la DMT2 pero, en general, en individuos mucho más jóvenes (< 25-30 años).
- Conocemos el defecto genético de las 13 variantes MODY hasta ahora descritas.
- Todas ellas se transmiten a la descendencia como desordenes AD con elevada penetrancia.

| MODY Type | Gene | Protein | Protein Function | Mutation effect | Prevalence |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | *HNF4α* | Heptocyte nuclear factor-4α | Transcription factor | | 10 % |
| 2 | *GCK* | Glucokinase | Phosphorylase glucose | | 30-50 % |
| 3 | *HNF1α* | Heptocyte nuclear factor-1α | Transcription factor | | 30-50 % |
| 4 | *IPF1* | Insulin promoter factor-1 | Transcription factor | Loss of function | 1 % |
| 5 | *TCF2* | Hepatic nuclear factor-1β | Transcription factor | | 5 % |
| 6 | *NEUROD1* | Neurogenic differentation factor-1 | Transcription factor | | < 1 % |

*Las MODY 7-13 tienen una prevalencia < 1 % de los casos*

# **Las Diabetes MODY** (= Madurity Onset Diabetes of the Young)

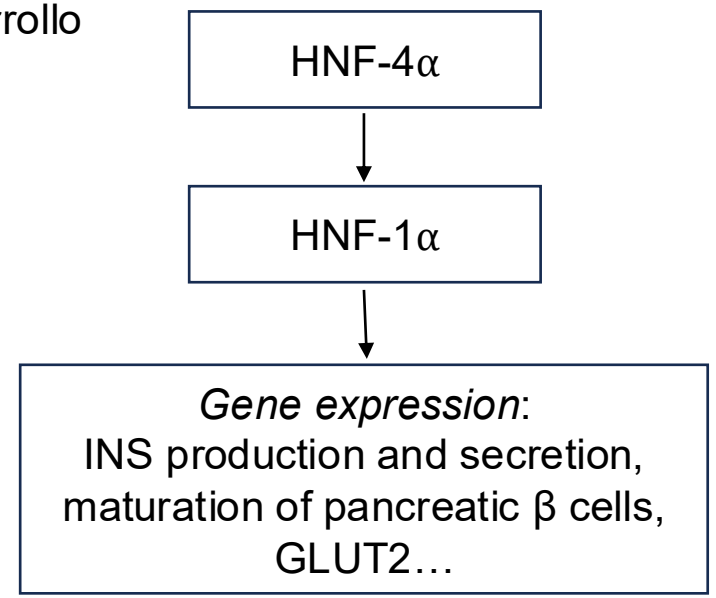
**PARA CURIOSOS!!!**

## MODY 3

- Gen que codifica para HNF-1α (factor nuclear hepático) localizado en cromosoma 12q24.31, que se expresa en numerosos órganos, como el páncreas, hígado, riñón y el intestino.
- Se han descrito más de 1231 polimorfismos para este gen (2022).
- Es un factor de transcripción que participa en la expresión de numerosos genes del desarrollo y función de las células beta pancreáticas, incluido el gen de la insulina.

## MODY 1

- Gen que codifica para HNF-4α (factor nuclear hepático).
- Participa en la expresión de numerosos genes que participan en el transporte de glucosa y en la producción de ATP.
- Es un regulador de la expresión de HNF-1α.




## MODY 2

- Gen que codifica para Glucoquinasa (cromosoma 7). Autosómica dominante.
- Se han descrito más de 937 mutaciones para este gen (2021).
- Cataliza la fosforilación de la glucosa. Papel fundamental en sensar concentración de glucosa y estimular la secreción de insulina en células beta pancreáticas.

# ¿Qué deberíamos saber al acabar este tema?

- Definir Diabetes Mellitus (DM) y describir sus manifestaciones clínicas y epidemiología.
- Conocer la clasificación actual de la DM y explicar las características diferenciales de cada una de ellas.
- Conocer el carácter multifactorial de las DM, entender los mecanismos patogénicos (moleculares) de su inicio y desarrollo, identificar los determinantes genéticos de susceptibilidad y la importancia del estilo de vida (u otros factores ambientales) como desencadenante de la patología.
- Describir las complicaciones micro y macrovasculares asociadas al síndrome diabético y explicar el mecanismo molecular subyacente.
- Conocer los criterios diagnósticos actuales de DM, y los parámetros analíticos aplicados para la monitorización del daño tisular, asi como los tratamientos recomendados atendiendo al tipo de DM.